

DIE BEEINFLUSSUNG DES ENDOTOXINSCHOCKS
BEIM GRAVIDEN KANINCHEN
DURCH DEHYDROBENZPERIDOL

Friedrich Ryckmanns

—

1975

✓

AUS DER I.FRAUENKLINIK UND HEBAIEMENSCHULE
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof.Dr.J.Zander

DIE BEEINFLUSSUNG DES ENDOTOXINSCHOCKS
BEIM GRAVIDEN KANINCHEN
DURCH DEHYDROBENZPERIDOL

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Friedrich Ryckmanns

aus

Ulm

-1975-

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Priv. -Doz. Dr. H. GRAEFF
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. J. ZANDER
Dekan:	Prof. Dr. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 10.6.1975



Meiner lieben Frau Cécile

Meinen lieben Eltern

und

Meiner lieben Tante Hedwig

in Dankbarkeit

gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

SEITE

EINLEITUNG	1
MATERIAL UND METHODIK	6
1. Reagenzien	6
2. Versuchstiere	7
3. Tierexperimentelles Vorgehen	7
Übersicht	7
Versuchsaufbau im Einzelnen	8
a) Infusionstechnik	8
b) Infusion	8
c) Blutentnahme	9
d) Thrombozyten	9
e) Urinausscheidung	9
f) Thrombelastogramm	10
g) Zentraler Venendruck	10
h) Fibrinmonomere	10
i) Hämatokrit	11
k) Töten der Tiere	11
l) Pathologisch-histologische Bearbeitung	11
4. Statistische Untersuchungsmethoden	12
ERGEBNISSE	
1. Blutplättchen	13
2. Thrombelastographische Untersuchungen	19
3. Zentraler Venendruck	25
4. Harnstundenvolumen	25
5. Fibrinmonomere	25
6. Hämatokrit	28
7. Pathologisch-histologischer Befund	28
DISKUSSION	31
ZUSAMMENFASSUNG	38
LITERATUR	39



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551910_0035

Einleitung

Die pathologischen Vorgänge, welche dem Endotoxinschock zugrunde liegen, spielen eine große Rolle in der Geburtshilfe, vornehmlich bei septischem Abort und Chorioamnionitis.

Einen wesentlichen Beitrag zum Verständnis dieser Vorgänge leisteten die klassischen Tierversuche von Sanarelli und Schwartzman. Bei diesen führt eine zweimalige intravenöse Applikation von Endotoxin gramnegativer Erreger im Abstand von vierundzwanzig Stunden zu einem generalisierten Ausfall von Fibrin in der terminalen Strombahn mit resultierender hämorrhagischer Diathese. Anitz definierte 1935 das nach zweimaliger Toxininjektion in bestimmtem zeitlichen Abstand auftretende Syndrom, gekennzeichnet durch hämorrhagische Diathese, beiderseitige Nierenrindennekrose und den Tod des Versuchstieres innerhalb achtundvierzig Stunden, als generalisiertes Schwartzman-Phänomen.

Disseminierte intravaskuläre Gerinnung mit generalisiertem Ausfall von Fibrin in der terminalen Strombahn, Verlegung der terminalen Strombahn mit nachfolgender Störung der Mikrozirkulation und Hypoxie der betroffenen Gewebepartien, wurden als wesentliche pathogenetische Prinzipien beim generalisierten Schwartzman-Phänomen erkannt.

(Mc Kay 1959, Bohle 1958, Kleinmaier 1959, Lasch 1967, Beller 1968)

Beller und Graeff (1967) nahmen auf Grund klinischer Beobachtungen an, daß beim Endotoxinschock in der Humanpathologie die beim Zerfall von Mikroorganismen freiwerdenden Endotoxine über einen längeren Zeitraum auf den Organismus einwirken. Im Gegensatz zum klassischen Zwei-Phasen-Versuch von Sanarelli und Schwartzman gelang es ihnen durch eine einzige kontinuierliche intravenöse Endotoxininfusion beim Kaninchen, ein dem generalisierten Schwartzman-Phänomen ähnliches Syndrom mit disseminierter intravaskulärer Gerinnung zu erzeugen. (3)

Diese Versuchsanordnung wurde auch für die vorliegende Studie verwendet.

Es ist nicht genau bekannt, auf welche Weise Endotoxin die intravasale Gerinnung in Gang bringt.

Daß Schwangerschaft ein praedisponierender Faktor für ihre Entstehung ist, weiß man, seit es Apitz 1935 bei graviden Kaninchen, und Kaley 1965 bei schwangeren Ratten gelang, die generalisierte Schwartzman-Reaktion durch eine einmalige Injektion von Endotoxin zu erzeugen.

Erste Hinweise auf die Beteiligung des adrenergen Systems lieferten Egdahl 1959 und Rosenberg et al. 1959, welche zeigten, daß Endotoxin, welches in den Kreislauf gelangt, eine Katecholaminausschüttung verursacht. Palmerio et al. gelang es 1962, durch einseitige Sympathektomie die Nierenrindennekrose bei der generalisierten Schwartzman-Reaktion an der denervierten Niere zu verhindern. (25)

Seit es bekannt ist, daß Katecholamine beim Zustandekommen der disseminierten intravaskulären Gerinnung eine Rolle spielen, geht das Bemühen dahin, durch α -Blockade die Entstehung der Mikrothromben zu verhüten.

Müller-Berghaus und Mc Kay gelang es 1967, mit Dibenamine und Dibenzyline bei graviden Ratten, welche einer einmaligen Endotoxininjektion ausgesetzt wurden, die Entstehung von Mikrothromben in den Glomerulumkapillaren der Niere zu verhindern. (23)

Als Nachteile von Dibenzyline werden jedoch die lange Wirkung und das Fehlen wirkungsvoller Antagonisten beschrieben. (6)

Dehydrobenzperidol (Janssen R 4749) ist ein Abkömmling des Butyrophenons.

Es wurde von Janssen et al. 1963 als rasch und kurz wirkendes Medikament mit neuroleptischer und sympathikolytischer Wirkung beschrieben. (15)

Neben dem Vorteil der guten Steuerbarkeit scheint Dehydrobenzperidol in therapeutischen Dosen keine toxischen Nebenwirkungen, insbesondere keine negativ inotropen oder negativ dromotropen Wirkungen auf das Herz, zu besitzen. (6)

Auch aus diesem Grunde wird das Medikament seit Jahren in der Neuroleptanalgesie verwendet.

Seitdem zahlreiche Autoren (Janssen et al. 1963, Yelnosky, Katz und Dietrich 1964, Corssen und Mitarbeiter 1965, Buhr und Henschel 1966) über die α -blockierende, Adrenalin antagonistisierende Wirkung von Dehydrobenzperidol berichteten, wurde dieses Medikament bei verschiedenen Schockzuständen im Tierversuch und in der Klinik erprobt, mit dem Ziel, die durch periphere Vasokonstriktion entstandene Kreislaufzentralisation zu durchbrechen.

Die gelang Dietzel (1969) beim experimentellen hämorrhagischen Schock des Hundes (7). Hollmen et al. (1966), Gemperle (1967), Kaniak et al. (1969), Luczak et al. (1969) berichten über die erfolgreiche Anwendung von Dehydrobenzperidol bei Fällen von schwerem cardiogenem Schock des Menschen, Böhmert et al. berichten über Erfolge beim cardiogenen, hämorrhagischen und anaphylaktischen Schock des Menschen (5). Alle Autoren beobachteten nach Dehydrobenzperidolgabe ein Sinken des zentralen Venendrucks, einen Anstieg des peripheren Blutdrucks und eine Verbesserung der Hautdurchblutung.

Von zahlreichen klinischen Fallberichten sei einer zitiert (5):

„Der Patient kam mit akutem Abdomen zur Aufnahme. Die Laparotomie ergab eine Mesenterialvenenthrombose. 14 Stunden nach der Operation trat eine schwere Lungenembolie mit Herzstillstand auf. Die Reanimation war erfolgreich. In den folgenden Tagen kam es infolge eines erhöhten Sympathicotonus zu gehäuften Tachyarrhythmien, die mit dem B Receptorenblocker LB-46 (Visken) beherrscht wurden. Am 8. postoperativen Tage bildete sich ein schwerer cardiogener Schock mit der typischen Symptomatik aus. Auffallend war hier eine blau-schwarze Verfärbung einzelner Finger beider Hände, als Ausdruck einer schweren Ischämie. In diesem Zustand wurde in halbstündlichen Abständen 3 x 50mg DHBP injiziert. Nach zwei Stunden war die Acidose aufgehoben, der Venendruck abgefallen, der Blutdruck angestiegen. Die Haut war warm, die Ischämie der Finger hatte sich vollständig zurückgebildet. Die sonst übliche gleichzeitige Gabe von Rheomacrodex war hier nicht erforderlich.“

Nach diesen Ergebnissen schien es erfolgversprechend, Dehydrobenzpcridol auch beim Endotoxinschock zu erproben. Insbesondere schien es interessant, zu untersuchen welchen Einfluß das Medikament auf die disseminierte intravasale Gerinnung ausübt, welche sich ausbildet, wenn man ein gravidies Kaninchen, entsprechend der Versuchsanordnung von Beller und Graeff, einer kontinuierlichen Endotoxininfusion aussetzt.

Material und Methodik

1) Reagenzien

- a) Dehydrobenzperidol (Janssen, Seriennummer R 4749) wurde aus Injektionsflaschen, welche in 10 ml 25 mg der Substanz enthalten, entnommen und zur intravenösen Injektion mit Glucose 5% in Einmalspritzen auf 5 ml aufgezogen.
- b) Endotoxin: zur Anwendung kamen sowohl Endotoxin von *Salmonella typhi*, T 58 Op. 151268 (Behring-Werke AG) als auch Bacto-Lipopolysaccharid 05.5:B5 *Escherichia Coli* nach der Methode von Westphal (Difko-Nr. 3120-25-0). Beide Substanzen wurden mit einer Analysenwaage (Mettler H 20 T) gewogen und mit Glucose 5% bis zu einer Konzentration von 100 Mikrogramm/ml verdünnt. Von dieser Lösung wurde eine bestimmte Menge (siehe unten) entnommen und stündlich der Infusionslösung beigemischt.
- c) Glucose 5%, pyrogenfrei
- d) Xylocain 1% diente zur Lokalanästhesie.
- e) Evipan-Natrium wurde zur Tötung der Tiere verwandt.
- f) Als Antikoagulant wurde eine Lösung verwendet, welche in 100 ml 3,8 g Na-Citrat, 100 000 E Trasylol und 1,38 g TES bei pH 7,5 enthielt. Auf 9 Teile Blut wurden jeweils 1 Teil dieser Lösung gegeben.
- g) Kalziumchlorid 1,29% wurde im Rahmen der thrombelastographischen Untersuchungen zur Recalcifizierung verwendet.
- h) Äthanol-TES-Pufferlösung (pH 7,8; Ionenstärke 0,06) wurde benutzt um Fibrinmonomere nachzuweisen.
- i) 96%iges Äthanol und 10%iges Formalin dienten zur Fixation von Nierenproben.
- k) Eine Lösung, welche in 100 ml 2g Novocain und 0,2g NaCl enthielt, wurde benutzt um Blut für die Thrombozytenzählung zu hämolysieren.

2. Versuchstiere:

Weibliche Kaninchen (3,4-5,6 Kg) wurden mindestens 3 Monate vor Versuchsbeginn in den Tierstall der Ersten Universitäts-Frauenklinik aufgenommen und bis zum Versuchsbeginn mit einer Standarddiät (Alltromin) und Wasser ad libidum ernährt. Es wurde versucht, den Versuchsbeginn in das letzte Schwangerschaftsdrittel zu legen.

3. Tierexperimentelles Vorgehen:

Übersicht:

Die Versuchstiere wurden in drei Gruppen unterteilt.

Gruppe A : 11 Tiere erhielten eine kontinuierliche Endotoxininfusion. Die Endotoxinzufuhr wurde nach dem Absinken der Thrombozytenzahlen und dem klinischen Bild bemessen. Ziel dieses Vorgehens war es, innerhalb von 7 h die Thrombozytenzahl auf Werte unter 80 000/mm³ zu senken, ohne daß das klinische Bild sich zu früh bedrohlich verschlechterte (schwere Unruhe, Tachypnoe, kalte Peripherie, Anurie)

Gruppe B : 11 Tiere erhielten ebenfalls eine kontinuierliche Endotoxininfusion. Ihnen wurde dieselbe Menge Endotoxin zugeführt, wie den Tieren der Gruppe A. Zusätzlich erhielten diese Versuchstiere vor und während der Infusion intravenöse Injektionen von Dehydrobenzperidol.

Um zu prüfen, ob bei den Versuchstieren eine disseminierte intravasale Gerinnung ablief und welches Ausmaß diese erreichte, wurden folgende Meßwerte erhoben: Thrombozytenzählung, Thrombelastogramm, zentraler Venendruck, Harnstundenvolumen, Fibrinmonomere und Hämatokrit; nach der Infusion wurden die Nieren der Tiere pathologisch histologisch untersucht.

Gruppe C: Um zu untersuchen, ob Dehydrobenzperidol alleine, ohne Endotoxin, einen wesentlichen Einfluß auf die gemessenen Parameter ausübt, wurde 14 Tieren unter gleichen Versuchsbedingungen nur Flüssigkeit und Dehydrobenzperidol verabreicht und dieselben Messungen durchgeführt.

Versuchsaufbau im Einzelnen:

a) Infusionstechnik

Unter Lokalanästhesie (1 ml Novocain 5% ig) wurde den Tieren die mittlere Ohrvene kopfnah freipräpariert, die Vene mit einer Flügelkanüle (V2A 1,7) punktiert und durch deren Lumen ein Polyvenylkatheter so eingebracht, daß die Katheterspritze in der oberen Hohlvene zu liegen kam (Methode Rodriguez-Erdman, 1959). Dann wurde der Katheter fixiert und die Wunde vernäht.

b) Infusion:

Gruppe A: 11 Tiere erhielten durch den oben beschriebenen Venenkatheter über einen Zeitraum von 5,5 bis 8,5 Stunden mittels eines Perfusors (Firma Braun, Melsungen) insgesamt 12,6 bis 37,4 ml/Kg Glucose 5% infundiert. Um die Thrombozytenzahl wie oben beschrieben zu senken, mußten dieser Infusionslösung durchschnittlich 58,7 Mikrogramm/Kg Endotoxin, verteilt über den Infusionszeitraum, beigemischt werden.

Gruppe B: 11 Tiere erhielten in derselben Versuchsanordnung gleiche Mengen Glucose 5% infundiert. Der Infusionslösung wurden durchschnittlich 59,8 Mikrogramm/Kg Endotoxin beigemischt. Zusätzlich bekamen die Tiere dieser Gruppe 10 Minuten vor Versuchsbeginn durch den zentralen Ohrvenenkatheter eine Injektion von 0,5 mg/Kg Dehydrobenzperidol mit Glucose 5% auf 5 ml aufgezoogen. Wenn das klinische Bild sich verschlechterte wurde diese Injektion in ein-stündigen Abständen wiederholt bis zu einer Höchstdosis von 4 mg/Kg innerhalb von 8 Stunden.

Gruppe C: 14 Tiere bekamen in derselben Versuchsanordnung dieselbe Menge Glucose 5% infundiert. Zusätzlich erhielten diese Tiere lediglich 1-8 Dehydrobenzperidolinjektionen mit 0,5 mg/Kg.

Versuchstiere, welche eher als 5 Stunden nach Infusionsbeginn starben, wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt. Der Infusionszeitraum schien zu kurz, um bei diesen Tieren die Zeichen der disseminierten intravasalen Gerinnung zu beobachten. Es waren dies 9 von 21 Tieren der Versuchsgruppe B und 5 von 16 Tieren der Versuchsgruppe A.

c) Blutentnahme:

Jedem Versuchstier der drei Gruppen wurde kurz vor Beginn, drei Stunden, sechs Stunden, und sieben Stunden bis acht Stunden nach Beginn der Infusion 4,5 ml Vollblut mittels des zentralen Ohrvenenkatheters entnommen. Dieses Blut wurde in 0,5 ml Citrat-Trasylo1-TES-Lösung aufgefangen. Vor der Blutentnahme wurde der Ohrvenenkatheter mit 5% Glucose gespült und der erste ccm der Blutentnahme verworfen. Keinem Versuchstier wurde mehr als 25 ccm Vollblut während des gesamten Versuchs entnommen.

d) Thrombozyten:

Citrat-Vollblut wurde in Erythrozytenpipetten mit Novocain-NaCl-Lösung aufgezogen und 20 Minuten bei Zimmertemperatur zur Hämolyse inkubiert. Anschließend wurden die ersten Tropfen verworfen und die Lösung in Neubauer-Zählkammern eingefüllt. Nach weiterem 20 minütigem Verweilen in der feuchten Kammer bei Zimmertemperatur wurden im Phasenkontrastmikroskop zwei große Quadrate bei 400 facher Vergrößerung ausgezählt und die Anzahl der Thrombozyten mit dem Faktor 1111 multipliziert (Feissly und Ludin, 1949).

e) Urinausscheidung:

Bei jedem Tier wurde ohne Anaesthesie ein Verweilkatheter in die Harnblase eingeführt und durch auffüllen des Ballons mit 5ccm Aqua dest. fixiert. Der Urin wurde in 20 ccm-Glaszylindern aufgefangen und stündlich bestimmt.

f) Thrombelastogramm:

Das TEG wurde mit Citratvollblut nach Recalcifizierung angesetzt. (Hartert, 1951). Anschließend wurden mit Hilfe einer Stoppuhr die Reaktionszeit, die Gerinnelbildungszeit und die Maximale Amplitude von der Skala des Gerätes abgelesen. Der Beobachtungszeitraum wurde auf zwei Stunden begrenzt. Zeiten, die darüber hinausgingen wurden mit "unendlich" bewertet.

g) Zentraler Venendruck:

Stündlich wurde der Ohrvenenkatheter mit 2ml Glucose 5% gespült und darauf mit einer Flüssigkeitssäule (Glucose 5%) in einem Infusionsschlauch in Verbindung gebracht. Die Höhe der Flüssigkeitssäule nach Einstellung eines konstanten Spiegels, gemessen vom rechten Vorhof der Tiere, wurde nach dem Prinzip der kommunizierenden Röhren als ein Maß für den zentralen Venendruck betrachtet. Es wurde darauf geachtet, daß der Spiegel der Flüssigkeitssäule während der Messung atemsynchrone Schwankungen erkennen läßt, was als Indiz für die zentrale Lage der Katheterspitze angesehen wurde.

h) Fibrinmonomere:

Fibrinmonomere wurden nach Godal und Abildgaard 1966 bestimmt. Citratblut wurde 20 Minuten lang in der Kühlzentrifuge bei 3000 U/min zentrifugiert. 0,5ml des gewonnenen Plasmas wurden mit 0,15 ml Äthanol-TES-Pufferlösung versetzt. In einem zweiten Ansatz wurde dieselbe Plasamenge mit 0,075 ml dieser Lösung gemischt. Jeweils nach 10 und 30 Minuten wurde mit Glashäkchen kontrolliert, ob ein Faden oder ein gelartiges Gerinnsel aufgetreten war.

Fälle, bei denen sich nach 10 Min. ein Gel bildete, wurden mit ++++

" " " " " " " " Faden " , " " ++

Fälle, bei denen " " 30 Min. ein Gel bildete, wurden mit ++

" " " " " " " " ein Faden " , " " +

bewertet.

i) Hämatokrit:

Citratblut wurde in heparinisierte Hämatokritröhrchen eingefüllt. Nach 5 Minuten zentrifugieren mittels einer Hettich-Mikro-Rapid Zentrifuge wurde der Hämatokrit an einer Meßvorrichtung abgelesen. Der abgelesene Wert wurde um den Faktor der Blutverdünnung durch das Antikoagulanz korrigiert.

k) Töten der Tiere:

7-8 Stunden nach Versuchsbeginn wurden die Tiere durch rasche intravenöse Injektion von 0,5 g Na-Evipan in 5 ml aqua dest. aufgelöst, in den Ohrvenenkatheter getötet.

l) Pathologisch-histologische Bearbeitung

Sofort nachdem die Tiere getötet waren, wurde das Abdomen durch einen Medianschnitt eröffnet. Von beiden noch lebenswarmen Nieren wurden je zwei ca. 5mm dicke Scheiben geschnitten und sofort sowohl in 10% Formalin als auch in 96% Äthanol fixiert. Sowohl bei den Formol-, als auch bei den Alkohol fixierten Präparaten wurde 1. eine Hämatoxylin-Eosinfärbung, 2. eine Mallory-Färbung modifiziert nach Ladewig zum Fibrinnachweis verwandt.

Die Präparate wurden bei mittlerer (100 bzw. 400 mal) und anschließend bei starker (1000 mal) Vergrößerung auf das Vorkommen von Mikrothromben durchgemustert. Die Diagnose der Mikrothromben erfolgte nach folgenden Kriterien:

- a) Fibrinreiche Gerinnsel: Nur kompakt strukturierte Gebilde, mit parallel zueinander angeordnete Fasern, die bevorzugt in Richtung des Blutstromes liegen, sich bei H.E.-Färbung eosinophil und bei Mallory-Ladewig-Färbung intensiv rot anfärben, wurden als fibrinreiche Mikrothromben anerkannt.
- b) Runde oder ovale, oft scharf begrenzte, fibrinpositive Kügelchen ("globules", Hardaway, 1966) wurden bei der Auszählung nicht berücksichtigt.
- c) Alle unklaren Befunde, insbesondere fragliche Erythrozytenaggregate wurden als negativ angesehen.

Bei jedem Tier wurde je ein Formol-fixierter und ein Alkohol-fixierter Schnitt in der H.E.-Färbung durchgemustert. Bei je zwei Formol-fixierten und zwei Alkohol-fixierten nach Mallory-Ladewig gefärbten Schnitten wurden die Glomerula gezählt; dabei wurden pro Schnitt 100 Glomerula, also pro Tier 400 Glomerula gezählt. Es wurde angegeben, wieviele Glomerula in Prozent fibrinreiche Mikrothromben enthielten.

4. Statistische Untersuchungsmethoden:

Um die erhobenen Meßwerte der Versuchsgruppe A und der Versuchsgruppe B auf ihren Unterschied zu prüfen, wurde der Wilcoxon-Test für zwei unabhängige Stichproben angewandt. Der Test wurde zweiseitig durchgeführt. Zuvor wurde die Signifikanzwahrscheinlichkeit auf $2\alpha = 0,05$ festgelegt. Die Summe der Rangzahlen wurde mit den in den Geigy-Tabellen angegebenen Signifikanzschranken verglichen. Der Test wurde für die zu den bestimmten Zeiten vor und nach Infusionsbeginn erhobenen Befunde jeweils getrennt durchgeführt.

Ergebnisse

1. Blutplättchen

Die Meßwerte der Gruppe A (Endotoxininfusion) und der Gruppe B (Endotoxininfusion und DHBP) zeigten folgendes Verhalten:

Die Vorinfusionswerte beider Gruppen wiesen keinen statistisch-signifikanten Unterschied auf (Tabelle 1)

Nach 3 Stunden Infusion zeigten die Mittelwerte beider Versuchsgruppen einen Abfall (Abbildung 1); ein Unterschied zwischen den Meßwerten ließ sich zu diesem Zeitpunkt nicht sichern (Tab.2)

Nach 6-stündiger Infusionsdauer waren die Mittelwerte beider Gruppen weiterhin abgefallen. Dieser Abfall war jedoch bei denjenigen Tieren, welche DHBP injiziert erhielten (Gruppe B) weniger ausgeprägt als bei der Vergleichsgruppe (Tab.3). Dieser Unterschied ließ sich statistisch sichern (Signifikanzwahrscheinlichkeit $2\alpha = 0,05$).

Nach 7-8 stündiger Infusion wurde dieser Unterschied noch deutlicher (Signifikanzwahrscheinlichkeit $2\alpha = 0,02$). Zu diesem Zeitpunkt hatten alle Tiere der Gruppe A Thrombozytenzahlen unter $80\,000/\text{mm}^3$; soweit fiel der Wert nur bei einem von 8 Tieren der Gruppe B (Tab.4). Der Stichprobenumfang zu diesem Zeitpunkt war allerdings kleiner, da nicht alle Tiere die Endotoxininfusion so lange überlebten.

Zusammenfassend kann man sagen, daß die Thrombozytenzahlen beider Tiergruppen während der Endotoxininfusion abfielen, daß dieser Abfall aber bei den Tieren, welche DHBP erhielten, signifikant geringer war.

Die Mittelwerte der Tiere der Gruppe C, welche nur Glucose und DHBP infundiert erhielten, zeigten in diesem Beobachtungszeitraum keine wesentliche Abweichung vom Vorinfusionswert.



ABBILDUNG 1

Mittelwerte der Thrombozyten pro mm³ nach Infusion von

○ — — — — — ○ Glucose 5 % und 58,7 Mikrogramm/kg Endotoxin (Gruppe A)

● — — — — — ● Glucose 5 % und 59,8 Mikrogramm/kg Endotoxin und 0,5 bis 4 mg DHBP i. v. (Gruppe B)

TABELLE 1

Thrombozyten vor Beginn der Infusion

Endotoxin		Endotoxin und DHBP	
Tier Nr.	Thrombozyten/cmm	Thrombozyten/cmm	Tier Nr.
1	434 000	309 000	2
3	391 000	279 000	4
5	300 000	337 000	6
7	278 000	354 000	8
9	304 000	265 000	10
11	185 000	257 000	12
13	420 000	253 000	14
15	319 000	270 000	16
17	260 000	239 000	18
19	400 000	200 000	20
21	333 000	220 000	22

TABELLE 2

Thrombozyten nach 3 Stunden Infusion

Endotoxin		Endotoxin und DHP	
Tier Nr.	Thrombozyten/cmm	Thrombozyten/cmm	Tier Nr.
1	340 000	247 000	2
3	233 000	247 000	4
5	194 000	208 000	6
7	208 000	178 000	8
9	230 000	230 000	10
11	175 000	196 000	12
13	210 000	205 000	14
15	198 000	136 000	16
17	108 000	335 000	18
19	267 000	170 000	20
21	190 000	--	22

TABELLE 3

Thrombozyten nach 6 Stunden Infusion

Endotoxin		Endotoxin und DHP	
Tier Nr.	Thrombozyten/cmm	Thrombozyten/cmm	Tier Nr.
1	102 000	180 000	2
3	185 000	205 000	4
5	161 000	201 000	6
7	167 000	110 000	8
9	93 000	180 000	10
11	78 000	80 000	12
13	120 000	163 000	14
15	85 000	178 000	16
17	93 000	130 000	18
19	--	--	20
21	95 000	--	22

TABELLE 4

Thrombozyten nach 7-8 Stunden Infusion

Endotoxin		Endotoxin und DHBP	
Tier Nr.	Thrombozyten /mm	Thrombozyten /mm	Tier Nr.
5	70 000	123 000	6
7	60 000	87 000	8
9	76 000	120 000	10
11	58 000	65 000	12
13	--	101 000	14
15	67 000	114 000	16
		90 000	18
		122 000	20

2) Thrombelastographische Untersuchungen

a) Reaktionszeit und Gerinnselbildungszeit

In den ersten drei Stunden der Endotoxininfusion fielen die Mittelwerte der Reaktionszeiten wie auch der Gerinnselbildungszeiten bei den Gruppen A und B ab, gegen Ende der Infusion stiegen sie wieder an. Zu keiner Zeit war bei den beiden Meßwerten ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen feststellbar. Die Tiere der Gruppe C zeigten keine wesentliche Abweichung der Mittelwerte vom Vorinfusionswert. Wegen der außerordentlichen großen Streuung der Meßwerte innerhalb der Gruppen wurde auf eine Darstellung dieser Befunde verzichtet.

b) Maximale Amplituden

Meßwerte der Gruppen A und B:

Die Vorinfusionswerte zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Tab.5).

Nach drei-stündiger Endotoxininfusion waren die Mittelwerte der Maximalen Amplituden bei beiden Tiergruppen gegenüber dem Vorinfusionswert gestiegen (siehe Abb.2). Dabei konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen gefunden werden (Tab.6).

Nach sechs Stunden Infusionsdauer waren die Mittelwerte beider Gruppen abgefallen (siehe Abb.2). Dabei waren die Max. Amplituden der Tiere, welche DHBP erhielten im durchschnitt höher, als die der Vergleichstiere. Dieser Unterschied konnte allerdings statistisch nicht gesichert werden (Tab.7).

Die weitere Endotoxinzufuhr führte dazu, daß die Max. Amplituden der Gruppe A im Durchschnitt noch weiter absanken. Demgegenüber zeigte der Mittelwert der DHBP-Gruppe keinen weiteren Abfall (Abb.2); die Maximalen Amplituden dieser Gruppe waren jetzt signifikant höher als die der Gruppe A ($2\alpha = 0,05$) (Tab.8).

Auch hier war der Stichprobenumfang zu diesem Zeitpunkt kleiner, da nicht alle Tiere die Endotoxininfusion solange überlebten.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß nach längerer Endotoxinzufuhr die Max. Amplituden der Tiere, welche DHBP erhielten signifikant höher waren, als die der Vergleichstiere.

Gruppe C:

Die Tiere, welche nur Glucose und DHBP infundiert erhielten, zeigten über den ganzen Beobachtungszeitraum keine wesentliche Abweichung der Mittelwerte vom Vorinfusionswert.

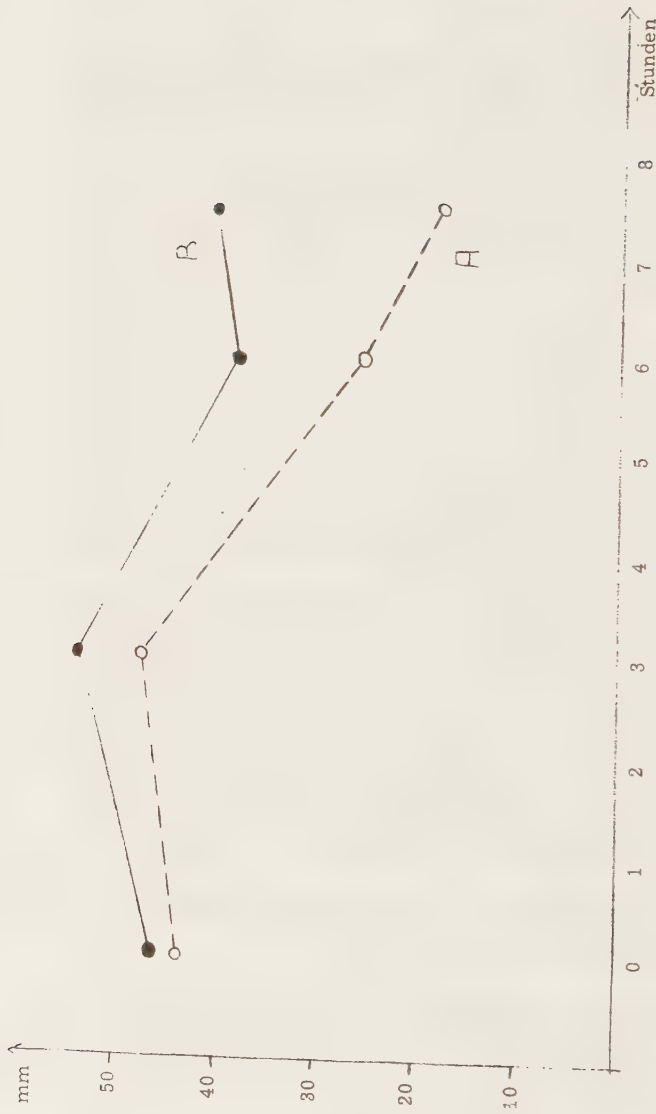


ABBILDUNG 2

Mittelwerte der Maximalen Amplituden im TEG (mm) nach Infusion von

○ — — — — — Glucose 5 % und 58,7 mikrogramm/kg Endotoxin (Gruppe A)

● — — — — — Glucose 5 % und 59,8 mikrogramm/kg Endotoxin und 0,5 bis 4 mg DHBP i. v. (Gruppe B)

TABELLE 5

Maximale Amplituden im TEG vor Beginn der Infusion

Endotoxin		Endotoxin und DHBP	
Tier Nr.	Max. Ampl. (mm)	Max. Ampl. (mm)	Tier Nr.
1	54	40	2
3	32	46	4
5	46	65	6
7	36	52	8
9	32	43	10
11	49	51	12
13	40	39	14
15	48	20	16
17	37	57	18
19	50	49	20
21	58	48	22

TABELLE 6

Maximale Amplituden im TEG nach 3 Stunden Infusion

Endotoxin		Endotoxin und DHBP	
Tier Nr.	Max. Ampl. (mm)	Max. Ampl. (mm)	Tier Nr.
1	39	56	2
3	42	53	4
5	42	65	6
7	60	58	8
9	60	62	10
11	35	59	12
13	65	41	14
15	46	50	16
17	25	52	18
19	59	45	20
21	50	53	22

TABELLE 7

Maximale Amplituden im TEG nach 6 Stunden Infusion

Endotoxin		Endotoxin und DHBP	
Tier Nr.	Max. Ampl. (mm)	Max. Ampl. (mm)	Tier Nr.
1	0	8	2
3	16	11	4
5	29	58	6
7	42	46	8
9	52	57	10
11	34	50	12
13	21	37	14
15	21	53	16
17	10	11	18
19	--	52	20
21	31	--	22

TABELLE 8

Maximale Amplituden im TEG nach 7-8 Stunden Infusion

Endotoxin		Endotoxin und DHBP	
Tier Nr.	Max. Ampl. (mm)	Max. Ampl. (mm)	Tier Nr.
5	13	58	6
7	27	30	8
9	31	53	10
11	17	32	12
13	16	45	14
15	5	52	16
17		3, 5	18
		52	20

3) Zentraler Venendruck:

Die Bestimmung des zentralen Venendrucks mit Hilfe des dünnen Ch-venenkatheters erwies sich als technisch schwierig. Die Meßwerte zeigten innerhalb der Gruppen eine große Streuung; Unterschiede konnten nicht gesichert werden. Die Mittelwerte ließen kein versuchsabhängiges Verhalten erkennen. Deshalb wurde auf eine Darstellung der Befunde verzichtet.

4) Harnstundenvolumen:

Gruppe A und B: Die Mittelwerte beider Gruppen fielen während der Endotoxininfusion ab.

In den ersten drei Stunden zeigte sich dabei kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

In den letzten fünf Stunden des Versuchs war die stündliche Urinausscheidung bei den Tieren der Gruppe B (DHBP) zu jeder Stunde signifikant höher, als die der Gruppe A ($2\pm 0,05$).

Länger als zwei Stunden anhaltende Anurie fand sich bei sechs von elf Tieren der Gruppe A und bei keinem Tier der Gruppe B. Diese Befunde sind in Tabelle 9 und Abb. 3 dargestellt.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß das Harnstundenvolumen der Tiere, welche DHBP erhielten in der letzten Hälfte des Versuchs signifikant höher war als das der Vergleichstiere, und die Anurie bei ihnen seltener auftrat.

Gruppe C : Die Ausscheidung der Tiere, welche Glucose und DHBP erhielten blieb über den Versuchszeitraum im wesentlichen konstant.

5) Fibrinmonomere:

In den Seren zahlreicher Tiere konnten bereits vor Beginn des Versuchs Fibrinmonomere nachgewiesen werden. Die späteren Bestimmungen zeigten bei keiner der drei Gruppen ein versuchsabhängiges Verhalten. Auf eine Darstellung der Befunde wurde verzichtet.



ABBILDUNG 3

Mittelwerte der stündlichen Urinausscheidung nach Infusion von

○ — — — — — ○

Glucose 5 % und 58,7 Mikrogramm/kg Endotoxin (Gruppe A)

● — — — — — ●

Glucose 5 % und 59,8 Mikrogramm/kg Endotoxin und 0,5 bis 4 mg DHBP i. v. (Gruppe B)

TABELLE 9

Urinausscheidung stündlich

Tier Nr.	Endotoxin								Endotoxin und DHBP								Tier Nr.
	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h	7 h	8 h	
1	5	2	2	2	2	2	-	-	15	35	25	15	3	2	-	-	2
3	10	10	15	4	0	0	-	-	5	2	5	5	0	1	-	-	4
5	16	5	4	0	0	0	-	-	20	3,5	13	2,5	2	2	1	1	6
7	5	4	1	1	1,5	1	0	0,5	6	7	6	5,5	3,5	4,5	0	0,5	8
9	3,5	6,5	3	1	0,5	0,4	0,6		10	10	5	5	9	4	5	1	10
11	20	20	5	5	5	0	0	0	4	2	2	3	2	1	1,7	1,5	12
13	2	6	3	2	1,2	0,3	0	0	10	10	5	5	5	5	6	5	14
15	6	5	0	0,5	0	0	0,5		10	9	7	12	14	25	6	3	16
17	2	1	1	1	0,5	0,5	0		6	8	8	1	0,4	0,5			18
19	5	10	6	0,5	0,5	2	1	0,5	12	9	2	5	2	1	0,5		20
21	5	2	2	0,5	0	0			4	0,5	0,5	1,5					22

6) Hämatokrit:

Bei allen drei Gruppen war der Mittelwert des Hämatokrits am Versuchsende niedriger als vor Infusionsbeginn. Unterschiede zwischen den Gruppen konnten nicht festgestellt werden.

7) Pathologisch-histologischer Befund:

a) Formol-Fixation, Mallory-Ladewig-Färbung:

Sowohl die Tiere der Gruppe A als auch die Tiere der Gruppe B zeigten mittlere bis starke Fibrinablagerungen in den glomerulären Schlingenkapillaren und vereinzelt fibrinreiche Praezipitate in den Lumina der Vasa afferentia und der Interlobulararterien. Die Auszählung der Glomerula ergab jedoch, daß bei den Tieren der Gruppe B ein geringerer Prozentsatz der Glomerularkapillaren fibrinhaltige Mikrothromben aufwiesen als bei den Tieren der Gruppe A. Der Unterschied zwischen den Gruppen war statistisch signifikant ($2\alpha = 0,01$). Die Befunde zeigt Tab. 10.

b) Alkohol-Fixation, Mallory-Ladewig-Färbung:

Auch bei Alkoholfixation wurden bei den Praeparaten der Gruppe B weniger fibrinhaltige Glomerula gezählt als bei der Vergleichsgruppe A. Der Unterschied zwischen den Gruppen war hier weniger stark ausgeprägt, jedoch immer noch statistisch signifikant ($2\alpha = 0,02$). Die Ergebnisse zeigt Tab. 11.

Bei denjenigen Tieren, welche nur Glucose und DHBP infundiert erhielten (Gruppe C) fanden sich in weniger als 1% der Glomerula fibrinreiche Gerinnsel.

TABELLE 10

% mikrothrombenhaltige Glomerula bei Formolfixation

Endotoxin		Endotoxin und DHBP	
Tier Nr.	% Glomerula	% Glomerula	Tier Nr.
1	90	95	2
3	98	86	4
5	98	59	6
7	98	85	8
9	95	78	10
11	94	77	12
13	97	9	14
15	92	6	16
17	61	86	18
19	88	44	20
21	98	61	22

TABELLE 11

% mikrothrombenhaltige Glomerula bei Alkoholfixation

Endotoxin		Endotoxin und DHBP	
Tier Nr.	% Glomerula	% Glomerula	Tier Nr.
1	91	92	2
3	--	85	4
5	98	--	6
7	97	91	8
9	92	86	10
11	90	80	12
13	97	10	14
15	93	5	16
17	51	81	18
19	85	51	20
21	88	--	22

Diskussion

Disseminierte intravaskuläre Gerinnung mit generalisiertem Ausfall von Fibrin in der terminalen Strombahn, Verlegung der terminalen Strombahn mit nachfolgender Störung der Mikrozirkulation und Hypoxie der betroffenen Gewebepartien, wurden als wesentliches pathogenetisches Prinzip beim generalisierten Schwartzman-Phänomen erkannt. (Mc Kay 1959, Bohle 1958, Kleinmaier 1959, Lasch 1967, Beller 1968). Wie Apitz 1934, Glynn 1937, Mc Kay 1965, feststellten, manifestiert sich das generalisierte Schwartzman-Phänomen besonders deutlich an den glomerulären Kapillaren der Niere, welche hierbei durch fibrinhaltige Mikrothromben teilweise oder vollständig verlegt werden. Klinisch faßbare Folgen dieses Vorgangs sind u.a. Oligurie und Anurie.

Im Verlauf der generalisierten intravasalen Gerinnung kommt es zum Verbrauch von plasmatischen Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten und damit zu einem Krankheitsbild, das von Lasch 1961 als Verbrauchskoagulopathie bezeichnet wurde. Zuverlässige Indikatoren dieses pathologischen Geschehens sind u.a. das Absinken der Thrombozytenzahlen (Schwartzman et al. 1948, Mc Kay et al. 1958, Kleinmaier et al. 1959) und die Verschmälerrung der Maximalen Amplituden im Thrombelastogramm (Kleinmaier et al. 1959, Mueller-Berghaus et al. 1963).

Beller und Graeff gelang es 1967, durch eine einzige kontinuierliche Endotoxininfusion bei nicht graviden Kaninchen die gleichen morphologischen und funktionellen Veränderungen der Nieren wie beim Sarelli-Schwartzman-Phänomen und eine Gerinnungsstörung, ähnlich wie bei diesem Phänomen zu erzeugen. (3)

In der vorliegenden Studie wurden 22 gravide Kaninchen einer 6 bis 8 Stunden dauernden, kontinuierlichen Endotoxininfusion ausgesetzt.

Wir beobachteten

einen Abfall der Thrombozytenzahlen,

eine Verschmälerrung der Maximalen Amplituden im TEG

eine Abnahme des Harnvolumens und

massive fibrinreiche Präzipitate in den Glomerulumkapillaren der Nieren.

Diese Befunde stimmen weitgehend mit denen von Graeff et al (12) überein, sodaß wir annehmen müssen, daß bei den hier beobachteten Versuchstieren, der Prozeß der disseminierten intravasalen Gerinnung in Gang gekommen ist.

11 von diesen Tieren erhielten Dehydrobenzperidol i.v.injiziert.Obwohl ihre Mittelwerte ein ähnliches zeitliches Verhalten zeigten,wie das der übrigen Tiere,war die Ausprägung der pathologischen Befunde eine andere. Folgende Unterschiede gegenüber der Gruppe,die kein DHBP erhielt,konnten statistisch gesichert werden:

- 1) nach 6 bis 8 stündiger Endotoxininfusion waren die Thrombozytenwerte der DHBP-Tiere höher,
- 2) nach 7 bis 8 stündiger Endotoxininfusion hatten die DHBP-Tiere weitere maximale Amplituden im TEG,
- 3) nach 4 Stunden Endotoxinzufuhr schieden die DHBP-Tiere in jeder weiteren Stunde mehr Urin aus,
- 4) im pathologisch-histologischen Praeparat enthielten in den Nieren der DHBP-Tiere weniger Glomerula fibrinreiche Mikrothromben.

Wie kann Dehydrobenzperidol den Vorgang der disseminierten intravasalen Gerinnung beeinflussen,um diese Unterschiede bei den gemessenen Parametern hervorzurufen ?

1) Verminderung des Thrombozytenabfalls durch DHBP:

Zahlreiche Autoren (Shwartzman et al.1948,Mc Kay et al.1958,Kleinmaier et al.1959) beobachteten den Abfall der Thrombozyten beim Shwartzman-Shwartzman-Phaenomen,Beller und Graeff (3) beschrieben ihn bei der kontinuierlichen Endotoxininfusion.Seither wird Thrombozytopenie als ein wesentlicher Indikator nicht nur für den schon manifesten, sondern auch für den drohenden Endotoxinschock gehalten.(Kuhn und Graeff,1969,(18),Kuhn und Graeff,1971,(20)).

Es ist immer noch unbekannt,auf welche Weise der Thrombozytenabfall nach Endotoxineinschwemmung zustande kommt.Elektronenoptische Untersuchungen von Mc Kay et al.1967,machen es wahrscheinlich,daß Blutplättchen in den Lungenkapillaren abgefangen werden,in welchen sich kurz nach Endotoxininjektion Thrombozytenaggregate nachweisen ließen. Graeff und Mitarbeitern gelang es 1968 durch Infusion von Endotoxoid (einem durch alkalische Hydrolyse detoxifizierten Endotoxin) denselben Blutplättchenabfall zu erzeugen wie durch Endotoxin,ohne dadurch disseminierte intravasale Gerinnung oder Schock hervorzurufen.(20,12).Aus diesen Ergebnissen zogen die Untersucher den Schluß,daß der Thrombozytenabfall ein direkter Effekt der Endotoxin bzw.Endotoxoid-einschwemmung,unabhängig vom übrigen Schockgeschehen und unabhängig von den anderen Änderungen im Gerinnungssystem bei DIC,sei.Andererseits beobachteten Müller-Berghaus et al.,1967,daß gravide Ratten,welche

mit dem α -Blocker Dibenzyliline vorbehandelt wurden, auf eine einmalige Endotoxininjektion mit einem weniger ausgeprägten Thrombozytenabfall reagieren, als nicht mit Dybenzyliline vorbehandelte Vergleichstiere. (24)

In der Einleitung wurden als Hauptwirkungen von Dehydrobenzperidol Neurolepsie (Janssen et al., 1965, (15)) und α -adrenerge Blockade (Yelnosky et al., 1964, (31)) genannt. Nachdem nun Dehydrobenzperidol ähnlich wie Dibenzyliline in der Versuchsanordnung von Müller-Berghaus den Thrombozytenabfall nach Endotoxineinschwemmung verminderte, liegt es nahe, dies auf die α -blockierende Wirkung des Pharmakons zurückzuführen. Allerdings müssen wir dann voraussetzen, daß der Blutplättchenabfall nach Endotoxineinschwemmung nicht nur auf einer direkten Endotoxineinwirkung beruht, sondern daß der Vasokonstriktion eine zumindest additive Bedeutung bei der Entstehung der Thrombopenie zukommt.

2) Verminderung des Abfalls der max. Amplituden im TEG durch DHBP:

Die Verschmälerung der max. Amplitude im TEG beobachteten Kleinmaier et al. 1959, und Müller-Berghaus et al. 1963 beim Sanarelli-Schwartzman-Phaenomen, Beller und Graeff 1968 bei der kontinuierlichen Endotoxininfusion. Hauptursachen der Abnahme der Thrombusfestigkeit sind Thrombopenie, eine erhebliche Thrombozytenfunktionsstörung und der Abfall des Plasmafibrinogens (19). Dieser Rückgang des Plasmafibrinogens wurde von Mc Kay und Shapiro 1958 beim Sanarelli-Schwartzman-Phaenomen gefunden und von Beller und Graeff bei der kontinuierlichen Endotoxininfusion beschrieben. Seit Bohle und Mitarb., 1958, die beim Sanarelli-Schwartzman-Phaenomen in den Kapillaren zahlreicher Organe auftretenden Praezipitate als Fibrin identifizierten, wird angenommen, daß der Fibrinogenverbrauch in den intravasalen Mikrothromben die Neubildungsrate übersteigt und so zum Bild der Hypofibrinogenämie führt. (Lasch, 1964)

Müller-Berghaus et al. gelang es 1967, durch Vorbehandlung gravider Ratten mit Dibenzyliline, den Fibrinogenabfall nach Endotoxininjektion gegenüber nicht vorbehandelten Vergleichstieren zu vermindern. (24) Analog zu diesen Befunden beobachten wir weitere max. Amplituden im TEG bei mit DHBP behandelten Tieren gegenüber den Vergleichstieren, welche nur Endotoxin erhielten. Ebenfalls zeigten die Tiere der DHBP-Gruppe weniger fibrinreiche Praezipitate in den Glomerulumkapillaren der Nieren. Es ist naheliegend, daß derselbe Mechanismus, durch den DHBP die Zahl der intravasalen Gerinnsel in der Niere und damit den Fibrinogenverbrauch verringert, auch für die weniger ausgeprägte Abnahme der maximalen Amplituden im TEG verantwortlich ist (siehe unten !)

3) Größeres Harnstundenvolumen der DHEP-Tiere:

Oligoanurie ist das herausragende Symptom beim akuten Nierenversagen infolge disseminierter intravasaler Gerinnung (Kuhn und Graeff, 1966.) Untersuchungen bei der kontinuierlichen Endotoxininfusion zeigten, daß die Nierenfunktion den Fibrinniederschlägen in den Glomerulumkapillaren parallel geht (Graeff et al., 1968). Differentialdiagnostisch muß bei dieser Versuchsanordnung ein prärenales, funktionelles, durch ungenügende Flüssigkeitszufuhr oder vermehrten Flüssigkeitsverlust entstandenes Nierenversagen abgegrenzt werden. Da wir bei den Tieren bei der Versuchsgruppen im Mittel keinen Anstieg des Hämatokrits, sondern im Gegenteil ein leichtes Absinken des HK's beobachteten, nehmen wir an, daß nicht Hypovolämie, sondern die zunehmende Verlagerung der Glomerulumkapillaren durch fibrinreiche Mikrothromben die Ursache für den Rückgang der stündl. Urinausscheidung war.

Zwei Mechanismen könnten dafür verantwortlich sein, daß wir bei DHEP-Gaben in den letzten 5 Versuchsstunden ein höheres Harnstundenvolumen und seltener Anurie als bei den Vergleichstieren beobachteten:

- 1) unter DHEP finden sich signifikant weniger durch fibrinhaltige Mikrothromben verlegte Glomerula (diesen Befund werden wir unten diskutieren);
- 2) ausgehend von den Untersuchungen von Gemperle, 1967, der nach DHEP-Gaben eine Steigerung des Blutdurchflusses der A. renalis bei Hunden beobachtete (9), wäre es denkbar, daß DHEP den Plasmafluß in den offen-gebliebenen, nicht durch Mikrothromben verschlossenen, Restnephronen erhöht.

4) Verminderung des Auftretens von fibrinhaltigen Mikrothromben in den Glomerulumkapillaren der Nieren durch DHEP.

Durch die Zusammenarbeit zahlreicher Wissenschaftler (siehe oben) wurde die disseminierte intravasale Gerinnung als pathogenetisches Prinzip des Sanarelli-Shwartzman-Phänomen erkannt. Als pathognomonisch für eine DIC wird der Nachweis von Fibringerinnenseln in den Glomerulumkapillaren der Niere angesehen. (Apitz, Glynn, Mc Kay, (19)). Allerdings ist der Endotoxinschock nicht die einzig mögliche Ursache der intravasalen Gerinnung; so führt z.B. die Verabreichung einer Kombination von hochmolekularem Dextran und Endotoxin (Kuhn et al., 1969) sowie von Fett und Endotoxin

(Huth et al., 1967) zu Veränderungen, die mit dem Janarelli-Schwartzman-Phänomen vergleichbar sind. Auch können andere Schockarten sowie bereits vor der Endotoxininfusion bestehende schwere Infektionskrankheiten zu einem Auftreten von Mikrothromben führen (27). Da wir jedoch bei einer Kontrollgruppe von 14 Tieren, deren wir in derselben Versuchsanordnung nur Glucose und DHEP infundierten, keine fibrinreichen Praezipitate fanden, nehmen wir an, daß die in dieser Studie nach Endotoxininfusion beobachtete massive Verlegung der Glomerulumkapillaren Ausdruck einer Endotoxin-bedingten disseminierten intravasalen Gerinnung ist.

In der Einleitung erwähnten wir, daß es zahlreiche Hinweise dafür gibt, daß das adrenerge System am Zustandekommen der Mikrothromben in den Glomerulumkapillaren beteiligt ist. Ausgehend von dieser Vorstellung gelang es Palmerio et al., 1962, durch einseitige Sympathektomie die Nierenrindennekrose bei der generalisierten Schwartzman-Reaktion an der denervierten Niere zu verhindern (25). Müller-Berghaus und Mc Kay gelang es 1967 mit den α -Blockern Dibenamine und Dibenzylamine bei graviden Ratten die Häufigkeit von Mikrothromben in den Glomerulumkapillaren der Nieren nach einmaliger Endotoxininjektion zu vermindern (23, 24).

In der vorliegenden Studie konnten wir mit DHEP die Zahl der Mikrothromben in den Glomerulumkapillaren signifikant vermindern. Drei Wirkungsmechanismen sind denkbar:

- a) DHEP könnte direkt mit dem Gerinnungssystem interferieren.
- b) DHEP könnte aufgrund seiner von zahlreichen Autoren (15, 31, 6) beschriebenen α -blockierenden Eigenschaft die Folgen der durch Endotoxineinschwemmung verursachten Katecholaminausschüttung (Egdahl 1959, Rosenberg et al., 1959) verhindern; ein auf diese Weise vermehrter Blutfluß in den Glomerulumkapillaren könnte die Praezipitation von Fibrin und anderen Blutbestandteilen erschweren.
- c) Derselbe Kreislauffeffekt könnte durch die zentrale sympatholytische Wirkung des DHEP zustande kommen, wie sie von Janssen (13) diskutiert wird.

Da DHEP von mehreren Autoren mit Erfolg zur Durchbrechung der Kreislaufzentralisation bei anderen Formen des Schocks angewandt wurde, (5, 7, 8, 9, 14), nehmen wir an, daß die α -blockierende und zentral sympatholytische Wirkung des Pharmakons auch beim Endotoxinschock die ausschlaggebende ist; allerdings kann eine Interferenz mit dem System der Hämostase mit der gewählten Versuchsanordnung nicht ausgeschlossen werden.

Die von Brain (1967) beschriebene Erhöhung des Hämatokrits im Schock konnte bei diesem Experiment nicht beobachtet werden. Wir führen dies auf die konstante Zufuhr von Infusionslösung bei sinkendem Harnstundenvolumen zurück.

In der vorliegenden Studie konnten wir bei zahlreichen Versuchstieren bereits vor Beginn der Endotoxininfusion Fibrinmonomere mit dem Äthanoltest nachweisen. Es gibt Hinweise dafür, daß eine Verminderung der fibrinolytischen Aktivität (Bleyl und Mitarb. 1969) sowie eine Hemmung des retikuloendothelialen Systems (Riddle et al. 1967) zu einem Anstieg löslicher Fibrinmonomere im Blut führen können. Beide Veränderungen werden als Ursache der Hyperkoagulabilität am Ende der normalen Schwangerschaft diskutiert (Beller und Mitarb., 1966). Unsere Versuchstiere waren im letzten Drittel der Gravidität; es scheint uns möglich, daß die Gravidität die Erhöhung der Fibrinmonomere verursachte. Auch muß erwogen werden, ob nicht schon die Applikation des Ohrvenenkatheters bei den Tieren Fibrinmonomere im Plasma auftreten ließ.

Während Müller-Berghaus und Mc Kay, 1967, die disseminierte intravasale Gerinnung mit dem α_2 -Blocker Dibenzyline bei einem Großteil der Versuchstiere verhindern konnte (23, 24), gelang es in diesem Experiment mit Dehydrobenzperidol nur das Ausmaß der stattgehabten DIC zu vermindern.

Hierzu ist zu bemerken, daß

- a) in den Versuchen von Müller-Berghaus gravide Ratten eine einmalige Endotoxininjektion erhielten, während in dieser Studie schwangere Kaninchen einer 8-stündigen Endotoxininfusion ausgesetzt wurden, was nach Beller und Graeff der humanpathologischen Situation besser entspricht (3).
- b) Dibenzyline bei der Anwendung in der Humanmedizin unangenehme Nebenwirkungen, wie eine lange Wirkdauer, Resistenz gegenüber Antagonisten und zentrale Kreislaufdepression (6) zeigt, während bei DHBP gute Steuerbarkeit (6), Kreislaufstabilität (6), positiv inotroper Effekt (6) und antifibrillatorische Eigenschaften (8, 16, 21) beschrieben wurden.

Es sollte deshalb bedacht werden, ob, bei der Bekämpfung des Endotoxinschocks in der klinischen Praxis, Dehydrobenzperidol nicht aufgrund dieser günstigen Nebeneffekte dem Dybenzyloln vorgezogen werden sollte, obwohl DHBP im Tierexperiment nicht im selben Ausmaß die disseminierte intravasale Gerinnung vermindert wie diese Substanz.

Zu berücksichtigen ist ferner, daß DHBP in diesem Experiment isoliert angewandt wurde. So fordern nämlich Gemperle und Corssen, die kombinierte Verabreichung von DHBP mit Volumenersatzmitteln (6,9); Gemperle und Böhmert empfehlen bei DHBP-Gaben Pufferung zur Prophylaxe der metabolischen Acidose; seit den Arbeiten von Good und Thomas 1953, Lasch et al. 1961, wird Heparin zur Bekämpfung der DIC, neuerdings auch zur Prophylaxe derselben (Kuhn und Graeff 1968) angewandt.

Nach den Erkenntnissen dieser Forscher und nach Ergebnissen der vorliegenden Studie nehmen wir an, daß Dehydrobenzperidol insbesondere kombiniert mit diesen Medikamenten bei der graviden Frau, die einer Endotoxineinschwemmung ins Blut ausgesetzt ist, eine protektive Wirkung entfalten würde.

Zusammenfassung

11 prave Kaninchen erhielten 2-stündige Infusion von Endotoxin.
11 von diesen Tieren wurde Dehydrobenzperidol i.v. verabreicht.
Unter DHBP beobachteten wir:

einen weniger ausgeprägten Abfall der Thrombozyten (Signifikanzwahrscheinlichkeit $2\alpha=0,02$)

eine weniger starke Verschmälerung der max. Amplituden ($2\alpha=0,05$),

einen geringeren Rückgang der stündlichen Urinausscheidung ($2\alpha=0,05$),
weniger fibrinreiche Mikrothromben in den Glomerulumkapillaren der Nieren, als bei den Vergleichstieren ($2\alpha=0,01$).

Wir schließen aus diesen Befunden, daß Dehydrobenzperidol das Ausmaß der disseminierten intravasalen Gerinnung nach Endotoxineinschwemmung in den schwangeren Organismus vermindert und führen dies auf die α -blockierende bzw. zentral sympathikolytische Wirkung des Dehydrobenzperidols zurück.

Literatur

- (1) Aronson, H.B., Florella Magora and M. London: The Influence of Droperidol on blood viscosity in man. Brit. J. Anaesth. (1970), 42, 1089-1092.
- (2) Arthur E. Baue, Eugene T. Tragus, Sidney K. Wolfson, JR., Alice L. Carj., William M. Parkins: Hemodynamic and metabolic effects of Ringer's Lactate Solution in hemorrhagic shock. Annals of Surgery, 166:29-38, 1967
- (3) Beller, F.K., Graeff, H., Gorstein, F.: Pathomorphological and pathophysiological events during the continuous infusion of endotoxin in rabbits. Amer. J. Obstet. Gynec. 103, 544-554 (1969)
- (4) Bleyl, U., H. Sebening und W. Kuhn: Morphologischer Nachweis von Fibrinmonomeren im histologischen Schnitt. Thrombosis et Diathesis Haemorrhagica, 22: 68-87, 1969
- (5) Böhmert, F., M. L. Hofinga, J. Steiner: Die Behandlung verschiedener Schockformen mit dem Butyrophenon Dehydrobenzperidol. Aus der Anästhesie- und Intensivpflegeabteilung des Zentralkrankenhauses "Links der Weser" Bremen.
- (6) Corssen, G., P. Chodoff: Neurolept Analgesia. Louis R. Orkin, Clinical Management of the Patient in Shock. Philadelphia, F.A. Davis Company: 137-149, 1965
- (7) Dietzel, W. H. Massion: The Prophylactic Effect of Innovar in Experimental Hemorrhagic Shock: Journal of the International Anaesthesia Research Society: 48: 967-972, 1969
- (8) Gedeon, A., A. Kenessey: "Droperidol in der Behandlung des akuten Herzinfarktes". Internationales Symposium über die postoperative Schmerzbekämpfung und 5. Bremer Neuroleptanalgesie-Symposium: D 2, 1971
- (9) Gemperle, M.: Behandlungsmöglichkeiten des Schockpatienten mit Droperidol. Neuroleptanalgesie, Klinik und Fortschritte, Schattauer Stuttgart: 187-197, 1967
- (10) Graeff, H., F. K. Beller: Hematological Studies during Endotoxin Infusion in Rabbits. Thrombosis et Diathesis Haemorrhagica, 20: 420-429, 1968

- (11) Graeff, H., Mitchell, P.S., Beller, F.K.: Fibrinolytic enzyme system of the kidney related to renal funktion after infusion of endotoxin in rabbits. *Lab. Invest.* 19, 169-173 (1968)
- (12) Graeff, H., H.J. Schütz, R. von Hugo, W. Kuhn, H. Immich, U. Bleyl, F.K. Beller: The effekt of endotoxin and „endotoxoid“ infusion in pregnant rabbits. *Arch. Gynäk.* 216, 205-218 (1974)
- (13) Henschel (Hrsg.): *Neue klin. Aspekte der Neuroleptanalgesie*, Schattauer Stutt., 70
- (14) Hollmen, A.I., M.A.K. Mattila, M.J. Katila: Prolonged therapeutic anaesthesia for the traetment of cardiogenic shock in myocardial infarction. *Nordisk Medicin*, 76: 1122-1124, 1966
- (15) Janssen, A.J., C.J.E. Niemegeers, K.H.L. Schellekens, F.J. Verbruggen, J.M. Van Nueten: The pharmacology of Dehydrobenzperidol, a new potent and schort acting neuroleptic agent chemically related to Haloperidol. *Drug Res.*: 13: 205-211, 1963
- (16) Kaniak, J., R. Suchnicka, Z. Zagrobeny: Treatment of Myocardial Infarction with Agents Used in Type II Neuroleptanalgesia. *Polish Medical Science and History*, 12: 79-83, 1969
- (17) Kedra, M., A. Pitera: Neuroleptanalgesia II as a means of combating cardiac infarct pain. *Wiadomosci Lekarskie*, 23: 209-213, 1970
- (18) Kuhn, W., H. Graeff: Gerinnungsstörungen in graviditate. *Fortschr. Geb. Gynäk.*, 39: 105-118, 1969
- (19) Kuhn, W., H. Graeff: Gerinnungsstörungen in der Geburtshilfe. Georg Thieme, Stuttgart, 1970
- (20) Kuhn, W., H. Graeff,: Infizierter Abort und disseminierte intravaskuläre Gerinnung. *Med. Welt*: 22 (N.F.): 1199-1200, 1971
- (21) Luczak, J., K. Brodinska, A. Skubiszynska, W. Szmydt: Neuroleptanalgesia II in recent myocardial infarction. *Polish Medical Journal*, 8: 1297-1302, 1969
- (22) Mc. Kay, D., G. Müller-Berghaus, V. Cruse: Activation of Hageman Factor by Ellagic Acid and the Generalized Shwartzman Reaction. *The American Journal of Pathology*, 54: 393-412, 1969
- (23) Müller-Berghaus, G., D.G. Mc Kay: Prevention of the Generalized Shwartzman Reaction in Pregnant Rats by α -Adrenergic Blocking Agents. *Lab. Invest.*, 17: 276-280, 1967

- (24) Müller-Berghaus, G., M.D.E. Davidson, D.G. Mc.Kay: Prevention of the Generalized Schwartzman Reaction in Pregnant Rats by Alpha-Adrenergic Blockade. Effects on the Coagulation Mechanism. *Obst. Gynec.*, 30: 774-778, 1967
- (25) Palmerio, C., S.C. Ming, E. Frank, J. Fine: The role of the Sympathetic Nervous System in the Generalized Schwartzman Reaction. *J. Experiment. Med.*, 115: 611, 1962
- (26) Puddy, B.R.: Effects of Droperidol on the Vasoconstriction produced by Noradrenaline Histamine, Sympathetic Nerve Stimulation and Potassium Ions in the isolated Rabbit Auricular Artery: *Brit. J. Anaesth.*, 43: 441-444, 1971
- (27) Remmele, W., D. Harms: Zur pathologischen Anatomie des Kreislaufschocks beim Menschen. I. Mikrothrombose der peripheren Blutgefäße: *Klin. Wschr.*, 46. Jahrg., 7: 352-357, 1968
- (28) Remmele, W., J. Gille: Zur pathologischen Anatomie des Kreislaufschocks beim Menschen. II. Renale Tubulusdilatation. *Klin. Wschr.*, 46. Jahrg., 12: 636-624, 1968
- (29) Remmele, W.: Zur pathologischen Anatomie des Kreislaufschocks beim Menschen. III. Ansammlungen von Blut- und Knochenmarkszellen in den Markgefäßen der Niere. *Klin. Wschr.*, 46. Jahrg., 15: 803-809, 1968
- (30) Whitwam, J.G., W.J. Russel: Adrenergic Blockade by Droperidol in man. Department of Anaesthetics, Hammersmith Hospital, London.
- (31) Yelnosky, J., R. Katz, E.V. Dietrich: A Study of some of the Pharmacologic Actions of Droperidol. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 6: 37-47, 1964

Herrn Professor Dr. med. Walther Kuhn und Herrn Privat-Dozent Dr. med. Henner Graeff möchte ich meinen aufrichtigen Dank aussprechen, für die Überlassung des Themas und für die freundliche Unterstützung und Beratung, welche sie mir in jeder Phase meiner Arbeit angedeihen ließen.

Herrn Professor Dr. med. Josef Zander erlaube ich mir zu danken für die Arbeitsmöglichkeit in seiner Klinik und für die Übernahme des Korreferats.

Herrn Professor Dr. med. Max Eder und den Mitarbeitern des Pathologischen Instituts der Universität München danke ich für die Anfertigung der pathologisch-histologischen Praeparate.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Tierpfleger Zahn für seine Hilfe bei der Durchführung der Tierversuche und Fräulein Eva Hoffmann für ihre Unterstützung bei der labortechnischen Aufarbeitung der Versuchsergebnisse.

LEBENS LAUF

Am 16.Mai 1949 wurde ich als Sohn des Zahnarztes Dr.Otto Ryckmanns und seiner Ehefrau Hildegard,geb. Bollinger, in Ulm geboren. Nach dem Besuch der Volksschule in Neu-Ulm wurde ich 1960 in das Kepler-Gymnasium in Ulm aufgenommen,wo ich 1968 das Abitur ablegte. Im Wintersemester 1968/69 begann ich das Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität München,legte im September 1969 die naturwissenschaftliche und im April 1971 die ärztliche Vorprüfung ab.Die ärztliche Prüfung bestand ich im Juni 1974. Mit meiner Frau Marie-Cécile,geb.Wellano,wurde ich am 13.September 1974 in München getraut. Ab Oktober 1974 verbrachte ich vier Monate als Medizinalassistent in der Chirurgischen Abteilung des Klinikums Rechts der Isar der Technischen Universität München.Zur Zeit setze ich diese Tätigkeit an der II.Medizinischen Klinik der Universität München fort.

